

Aus der Universitäts-Frauenklinik Mainz
Abteilung für Experimentelle Endokrinologie
(Direktor: Prof. Dr. V. Friedberg)

**Untersuchungen zum
Dehydroepiandrosteron-Gehalt und der
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität
im Blut von latenten Psoriatikern**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
MEDIZIN
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
den medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von
Roswitha Graber
aus Ludwigshafen

Mainz 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554426_0065

Aus der Universitäts-Frauenklinik Mainz
Abteilung für Experimentelle Endokrinologie
(Direktor: Prof. Dr. V. Friedberg)

**Untersuchungen zum
Dehydroepiandrosteron-Gehalt und der
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität
im Blut von latenten Psoriatikern**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der
MEDIZIN
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
den medizinischen Fachbereichen
vorgelegt von
Roswitha Graber
aus Ludwigshafen

Mainz 1974

Van der Waerden, B.L. van
Afdeling der wiskunde
(Leiden, 1914)

Leiden, 1914
Drukkerij van de Universiteit
(Leiden, 1914)



Van der Waerden, B.L. van
Afdeling der wiskunde
(Leiden, 1914)

Herrn Prof. Dr. med. V. Friedberg, Direktor der Universitäts-Frauenklinik in Mainz sei für die Arbeitsmöglichkeit an seiner Klinik gedankt.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. G. W. Oertel, Abteilungsvorsteher der Abteilung für experimentelle Endokrinologie, möchte ich an dieser Stelle meinen herzlichen Dank für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit aussprechen. Mein Dank gilt auch seinen Mitarbeitern für die Anleitung zu den praktischen Arbeiten.

Herrn Prof. Dr. med. H. Holzmann, Oberarzt der Universitäts-Hautklinik in Mainz bin ich für die Überlassung der Proben zu Dank verpflichtet, ebenso Herrn Dipl.-Psych. A. Wellek, Assistent am Institut für medizinische Statistik und Dokumentation für die Beratung bei der Erstellung der statistischen Berechnungen.

Fachbereichsdekan: Prof.Dr.H.Langendorf

Referant: Prof.Dr.G.W.Certel

Korreferent: Prof.Dr.V.Friedberg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. <u>Einleitung</u>	
1. Psoriasis vulgaris	1
2. Dehydroepiandrosteron (DHEA)	3
3. Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH)	6
B. <u>Problemstellung</u>	8
C. <u>Material und Methodik</u>	
1. Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	10
2. Untersuchungsmaterial	11
3. DHEA-Bestimmung im Plasma	12
4. Bestimmung der G-6-PDH in den Erythrocyten	14
5. Bebrütung der Blutproben mit markierten Steroiden	15
D. <u>Ergebnisse</u>	
1. DHEA-Gehalt im Plasma und G-6-PDH-Aktivität in den Erythrocyten	17

2. Penetration von 7α - ^3H -DHEA, 7α - ^3H -DHEA-sulfat und 7α - ^3H -sulfatid durch die Erythrocytenmembran und Metabolismus dieser Steroide im Erythrocyten	23
3. Korrelation zwischen dem DHEA-Gehalt im Erythro- cyten und der Hemmung der G-6-PDH-Aktivität bei latenten Psoriatikern	38
E. <u>Diskussion</u>	41
F. <u>Zusammenfassung</u>	55
G. <u>Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen</u>	57
H. <u>Literaturverzeichnis</u>	62

A. EINLEITUNG

1. Psoriasis vulgaris

a.) Morphologie

Die Schuppenflechte (Psoriasis vulgaris) zählt zu den erythemato-squamösen Dermatosen. Sie wurde Ende des 18. Jahrhunderts von R.WILLAN erstmals als einheitliche Krankheit definiert (118).

Die Primäreffloreszenz ist ein hellrotes, von weißlichen Schuppen bedecktes Knötchen. Durch zentrifugales und appositionelles Wachstum mit teilweiser zentraler Involution entstehen die differenten Herdformen.

Die morphologische Diagnose ergibt sich aus dem Nachweis folgender Phänomene (113) :

1. Durch leichtes Kratzen werden bröcklige Schuppen entfernt (Kerzenspanphänomen) ;
2. Nach restloser Entfernung der Schuppen liegt eine das Erythem bedeckende Epithelschicht frei (Phänomen des letzten Häutchens) ;

3. Bei weiterem Kratzen treten tautropfenartige Blutungen auf (Auspitz-Phänomen oder Phänomen des blutigen Taus).

Histologisch zeigt sich eine Parakeratose, eine Akanthose und deutliche Kapillarerweiterung.

Bevorzugte Lokalisationen sind die Streckseiten der Extremitäten, vor allem Ellenbogen und Knie, der behaarte Kopf und die Sakralgegend. (21)

b) Epidemiologie

Die Psoriasis ist eine der häufigsten Hautkrankheiten (46, 102). LOMHOLT (60) fand bei seinen Untersuchungen 2,84 % Psoriatiker unter der Bevölkerung der Faroer Inseln.

Sie ist ein in der Regel chronisches Leiden mit schubweisem Verlauf. Die Erstmanifestation kann in jedem Lebensalter auftreten, eine gewisse Bevorzugung der Pubertät ist jedoch zu beobachten. Eine Geschlechtsdisposition liegt nicht vor (110).

c) Genetik

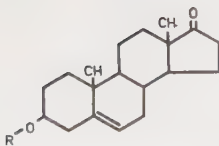
Seit 1932 (HOEDE 26,27) gilt die Erbllichkeit der Schuppenflechte als bewiesen. VOGEL nimmt als genetische Grundlage eine multifaktorielle Vererbung mit einem Schwellenwerteffekt an (108,109). Innerhalb eines breiten Schwellenbereiches kann die Manifestation von Umweltfaktoren beeinflusst werden. Vererbt wird also lediglich die Krankheitsanlage (19), SCHNYDER (92) spricht von einer erblichen Dispositionskrankheit.

d) Biochemie

Die Frage, ob der Psoriasis vulgaris eine allgemeine Stoffwechselstörung zugrunde liegt, wurde immer wieder untersucht. HOLZMANN erklärt die zahlreichen Befunde an der Haut und im Blut im Sinne eines Dehydroepiandrosteron-Mangel-Syndroms (42).

Ein solches Syndrom wird von SONKA und Mitarb. auch für die Pathogenese der Gicht (97), Fettsucht (99), mäßigen, auf Insulin wenig ansprechenden Diabetes, vorzeitige Arteriosklerose, Thromboseneigung und einige Formen der Hypertension angenommen (98).

2. Dehydroepiandrosteron (DHEA)



3β-Hydroxy-5-androsten-17-on

Freies DHEA

R= -H

Sulfat:

R= -SO₃

Sulfatid

R= -SO₃-CH

Glucuronosid

R= -CH₂-(CHOH)₄-COO

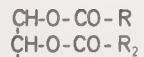


Abb.1 Dehydroepiandrosteron (Formelschema)

Dehydroepiandrosteron (3 β -Hydroxy-androst-5-en-17-on) stellt das wichtigste Steroid im menschlichen Blut dar (25, 107). Im Plasma werden bei Männern bis zu 250 μ g/100 ml, bei Frauen bis zu 150 μ g/100 ml gefunden (6). Der Anteil des freien Steroids beträgt höchstens 0,5 bis 2,5 μ g/100 ml (73), während das Glucuronosid bis zu 3 μ g/100 ml erreicht; der Rest liegt als Sulfokonjugat vor. Dieses lipophile Konjugat wird in der Nebennierenrinde unter dem Einfluß von ACTH gebildet. Die Ausscheidung im Urin erfolgt hauptsächlich als Sulfokonjugat (52).

Neben seiner Funktion als Vorstufe für die Biosynthese von Oestrogenen und Androgenen, übt DHEA und sein Sulfokonjugat bzw. Sulfatid (72,78) einen hemmenden Einfluß auf die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH) aus (43, 61, 64, 80, 120). Es handelt sich dabei um eine nicht-kompetitive (allosterische) Hemmung (78), bei der das Steroid die räumliche Struktur des Enzyms ändert und so seine Wirkung verhindert (83).

3. Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G-6-PDH)

Die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase ist das Schlüsselenzym des Pentose-Phosphat-Cyclus. Sie katalysiert die Reaktion:



Dieser Nebenweg des Glucoseabbaus dient der Gewinnung von Pentosen und Wasserstoffäquivalenten in Form von NADPH, der reduzierten Form des Nicotinadenin-Dinucleotid-Phosphats. NADPH wird als Wasserstoffdonator für viele reduktive Biosynthesen benötigt: Fettsäure-, Tetrahydrofolsäure und Cholesterinbildung, ferner Hydroxylierungsreaktionen bei der Steroidsynthese. Außerdem ist es für die Erhaltung von SH- und Spaltung von S-S-Gruppen unentbehrlich.

Aus dem oben genannten Einfluß des DHEA auf die G-6-PDH ergibt sich, daß bei einem DHEA-Mangel der Pentose-Phosphat-

Cyclus verstärkt ablaufen kann.

Für die manifeste Psoriasis vulgaris wurde eine Steigerung der Aktivität des Pentose-Phosphat-Cyclus (35, 53, 94, 115) in der Haut (9, 10, 23, 84, 86) und im Erythrocyten (7, 30, 40) als charakteristisches Merkmal mehrfach nachgewiesen. Auch die Dehydrogenase-Aktivität (117) fand sich in der Haut (24, 49, 50, 51, 57, 88, 111, 119) und im Serum (34, 87, 90, 114, 116) regelmäßig erhöht.

B. PROBLEMSTELLUNG

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob sich psoriasis-spezifische Veränderungen im Plasma und in den Erythrocyten auch bei latenten Psoriatikern nachweisen lassen.

Latente Psoriasis wurde im Sinne BRAUN-FALCOs (9) als genotypische Psoriasis aufgefaßt; es zählen dazu also klinisch gesunde Angehörige von Psoriasiskranken und erscheinungsfreie Psoriatiker.

BRAUN-FALCO (9) unterscheidet drei Typen von Psoriasis vulgaris:

Biolog.Type	Psoriasis-herde	morphologische und funktionelle Abweichungen klin. unveränderter Haut
I latente Psoriasis	-	-/-
II subklinische Ps.	-	-/+
III manifeste Ps.	-	+

WEBER (115) definiert die latente Psoriasis vom enzymatischen Standpunkt her, wobei er die gleichen Serumveränderungen wie bei der manifesten Psoriasis postuliert.

Bezugnehmend auf das neueste Wissen zur Pathogenese der Psoriasis, sollten der DHEA-Gehalt im Plasma und die G-6-PDH in den Erythrocyten, weiterhin die Penetration und der Metabolismus Tritium-markierter DHEA-Konjugate untersucht

werden, um eine mögliche genetische Fixierung dieser Veränderungen zu bestätigen oder auszuschließen.

Fragestellung dieser Arbeit:

1. Besteht zwischen Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen ein Unterschied im DHEA-Gehalt des Plasmas und der G-6-PDH-Aktivität der Erythrocyten?
2. Wie verhalten sich Penetration und intrazellulärer Stoffwechsel von markierten Steroiden bei latenten Psoriatikern im Vergleich zu manifesten Psoriasiskranken und Kontrollpersonen?
3. Besteht bei latenten Psoriatikern ein Zusammenhang zwischen dem DHEA-Gehalt der Erythrocyten nach entsprechender Inkubation und der Hemmung der G-6-PDH?

C. MATERIAL UND METHODIK

1. Verwendete Abkürzungen

Abs.	Absorption
Abs. ₃₆₂ korrr	korrigierte Absorption bei der Wellenlänge 362 nm
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DNPH	2,4-Dinitrophenylhydrazin
E	Extinktion
Ery	Erythrocyt
G-6-PDH	Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase
M	molar (Mol/Liter)
NADPH	reduzierte Form von NADP [•] = Nicotinamid-adenin-dinucleotid- phosphat
nm	Nanometer (10^{-9} Meter)
PPC	Pentosephosphat-Cyclus
17 β HSDH	17 β -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase

2. Untersuchungsmaterial

Von 5 männlichen und 2 weiblichen latenten Psoriatikern, 5 männlichen und 3 weiblichen Patienten mit Psoriasis vulgaris im floriden Stadium und der gleichen Anzahl gesunder Kontrollpersonen wurde unter genau definierten Standardbedingungen (nüchtern, Ruhelage, gleicher Zeitpunkt, Blutentnahme durch die gleiche Person u.a.) Blut aus der Vena cubiti entnommen und sofort heparinisiert. Die Blutproben der Psoriatiker und Kontrollpersonen wurden in einer anderen Arbeit untersucht, die Ergebnisse hier aber zum Vergleich benutzt.

Bei den latenten Psoriatikern handelte es sich um erscheinungsfreie, frühere Patienten (4 Männer) der Mainzer Universitäts-Hautklinik und gesunde Kinder (2♀ , 1♂) einer Patientin mit Psoriasis vulgaris.

Die G-6-PDH wurde unmittelbar im Anschluß an die Blutentnahme bestimmt. Drei ml der Blutproben dienten der Bebrütung mit markierten Steroiden.

Die Erythrocyten wurden nach den üblichen Methoden gezählt, der Rest der Proben 10 Minuten lang bei 1500g zentrifugiert und das Plasma (ca. 10ml) zur weiteren Verarbeitung eingefroren.

3. DHEA-Bestimmung im Plasma (70, 76, 105, 106)

a) Enteiweißung:

Nach 30-minütiger Inkubation des Plasmas mit 6 Vol Äthanol-Aceton (1:1,v/v) bei 37°C wurde das Eiweiß abfiltriert und das Filtrat weitgehend eingeeengt.

b) Extraktion der Steroidkonjugate:

Die Probe wurde mit Ammoniumsulfat gesättigt und mit 1N HCl auf pH 1 angesäuert. Nach Extraktion der Steroide mit 3 mal 10ml Äthylacetat wurde der Gesamtextrakt mit 0,2ml konz. NH_4OH neutralisiert und eingedampft.

c) Solvolyse zur Hydrolyse der Steroidkonjugate (79):

Der Trockenrückstand wurde in 30ml Äther-Perchlorsäure (100:1,v/v) gelöst und 24 Stunden bei 37°C inkubiert. Man extrahierte mit 10 ml Wasser und entfernte die phenolischen Steroide sodann mit 20ml 1N Natronlauge. Die Ätherlösung mit den neutralen Steroiden wurde mit Wasser neutral gewaschen und eingedampft.

d) Entfernung der Lipide:

Der Trockenrückstand wurde mit einer Spatelspitze Kieselgel versetzt, in 15ml Methanol-Wasser (7:3,v/v)

suspendiert und 6 Stunden auf -25°C abgekühlt. Anschließend wurde 5 min bei 1000g zentrifugiert, der Überstand dekantiert und das Methanol verdampft. Nach Ansäuern mit einem Tropfen Eisessig extrahierte man mit Äthylacetat, wusch den Extrakt mit Wasser neutral und dampfte schließlich zur Trockne ein.

e) Farbreaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin (2,4-DNPH) (103,104):

Dazu wurde der Rückstand mit 0,1ml 0,2%igem 2,4-DNPH in Äthylacetat aufgenommen, eingedampft, mit 1ml 0,03% Trichloressigsäure in absolutem Benzol versetzt und bei 37°C inkubiert. Man dampfte wiederum zur Trockne ein.

f) Dünnschichtchromatographie:

Der Rückstand wurde sofort in Chloroform gelöst und auf eine 0,3 mm dicke Kieselgel-Schicht übertragen. Als Standard wurde DHEA-DNPH zu beiden Seiten der Probe aufgebracht. Die Entwicklung erfolgte im Fließmittel Chloroform-Dioxan (94:6,v/v). Die dem Standard entsprechende Derivat-Zone wurde mit Methylenchlorid-Methanol (9:1,v/v) eluiert und das Lösungsmittel eingedampft.

g) Messung der Konzentration im Spektralphotometer:

Die quantitative Bestimmung erfolgte nach Auflösung in 3ml Chloroform durch Absorptionsmessung im BECK-MANN-DK-2 Spektralphotometer bei 450-300 nm. Zur Eliminierung der unspezifischen Absorption wurde die maximale Absorption bei 362 nm nach folgender Formel korrigiert:

$$\text{Abs.}_{362\text{korr.}} = 2 \times \text{Abs.}_{362} - (\text{Abs.}_{337} + \text{Abs.}_{397})$$

Zur Konzentrationsberechnung diente die Beziehung:

$$0,033 E \hat{=} 1\%$$

4. Bestimmung der G-6-PDH in den Erythrocyten nach der Methode von LÖHR und WALLER (59):

Die Bestimmung der G-6-PDH-Aktivität erfolgte sofort im Anschluß an die Blutentnahme mit der Biochemica-Testpackung der Fa. Boehringer GmbH, Mannheim.

Die Konzentration wurde wie folgt berechnet:

$$\begin{aligned} \text{mE G-6-PDH} / 10^9 \text{E-ys} &= \Delta E / \text{min} \times \frac{V_1 \times F \times 10^3 \times 10^9}{\epsilon_{366} \times V_2 \times EZ} \\ &= \Delta E / \text{min} \times \frac{29600 \times 10^9}{EZ} \end{aligned}$$

$\Delta E/\text{min}$	= Mittelwert der Extinktionszunahme
V_1	= Volumen des Bestimmungsansatzes (=3,25ml)
F	= Verdünnungsfaktor bei der Hämolyse (=3)
EZ	= Zahl der Erythrocyten pro ml Ery-Suspension
V_2	= eingesetzte Hämolysatmenge (=0,1ml)
ϵ_{366}	= Extinktionskoeffizient von NADPH bei der Wellenlänge von 366 nm (=3,3 cm ² /μMol)

5. Bebrütung der Blutproben mit markierten Steroiden:

Jeweils 3ml Blut wurden 30 min bei 37°C mit 7 α -³H-DHEA, Ammonium-7 α -³H-DHEA-Sulfat und 7 α -³H-DHEA-Sulfatid-gelöst in 0,02ml Dioxan- inkubiert, wobei die Endkonzentration an Steroid oder Steroidkonjugat 10⁻⁵Mol betrug.

a) Bestimmung der G-6-PDH

In diesem Ansatz wurde wiederum die G-6-PDH-Aktivität in den Erythrocyten gegen einen entsprechenden Leerwert (mit 0,02ml Dioxan) mit der Biochemica-Testpackung der Fa. Boehringer GmbH, Mannheim bestimmt. Die Ergebnisse werden als "G-6-PDH-Hemmung" aufgeführt.

b) Steroidbestimmung in den Erythrocyten

Das Plasma wurde durch 10-minütiges Zentrifugieren bei 1500g von den Erythrocyten getrennt, die Erythrocyten dreimal mit je 5ml 0,9%iger NaCl-Lösung ge-

waschen und jeweils durch 10-minütiges Zentrifugieren bei 1500 g sedimentiert. Nach einstündiger Hämolyse der gewaschenen Erythrocyten durch Eiswasser entfernte man das Zellstroma durch 20 Minuten langes Zentrifugieren bei 5000 g und 0°C.

Die weitere Verarbeitung erfolgte nach der schon für das Plasma beschriebenen Methode.

Bei der Chromatographie wurden DHEA und Androstendiol als Standard aufgetragen, die entsprechenden Zonen sowie die als "Restmetaboliten" bezeichneten, übrigen ³H-Markierten Steroide eluiert und zur Trockne gebracht.

Die quantitative Bestimmung der ³H-Aktivität in den Trockenrückständen der verschiedenen Steroidfraktionen erfolgte unter Verwendung von 0,4% 2,5-Diphenyl-oxazol (POP) und 0,01% 1,4-Bis-2-(4-methyl-5-phenyl-oxazolyl)-benzol (Dimethyl-POPOP, Packard Instruments Comp., La Grange, III., USA), in Methanol-Toluol (1:200, v/v) als Szintillationsflüssigkeit im PACKARD Tricarb Szintillationszähler vom Typ 314 Ex - 2.

Die Berechnung der Impulse wurde nach OKITA u.a. (81) vorgenommen.

D. ERGEBNISSE

Zur Auswertung wurden die üblichen statistischen Maßzahlen (arithmetische Mittel und Standardabweichungen berechnet (55)). Wegen der geringen Anzahl der untersuchten Probanden wurde dabei auf eine teststatistische Analyse verzichtet. Bei der gewählten beschreibenden Methode können selbstverständlich keine allgemeingültigen Aussagen getroffen werden.

1. DHEA-Gehalt im Plasma und G-6-PDH-Aktivität in den Erythrocyten

Tab. 1 und 2 zeigen die Einzelwerte des DHEA-Gehaltes im Plasma ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) und der G-6-PDH-Aktivität in den Erythrocyten ($\text{mE}/10^9\text{Erys}$) bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen.

Die Auswertung ist in Tab. 3 und 4 zusammengestellt, die graphische Darstellung findet sich in Abb. 3 und 4.

Patient-Nr.	Geschlecht	P	LP	K
1	m.	21,3	90,3	112,6
2		27,2	61,8	106,9
3		39,7	40,4	132,4
4		20,6	43,6	92,3
5		42,8	35,1	74,8
6	w.	24,5	57,3	59,3
7		47,5	39,6	29,5
8		48,0	--	50,7

Tab. 1 DHEA-Gehalt im Plasma ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) bei Psoriatikern (P), latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen (K).

Patient-Nr.	Geschlecht	P	LP	K
1	m.	146,5	122,0	104,3
2		121,8	118,2	118,2
3		172,7	153,1	124,6
4		114,3	122,1	96,8
5		204,2	147,3	132,1
6	w.	148,5	124,6	114,1
7		226,1	180,0	120,8
8		136,4	--	102,0

Tab. 2 G-6-PDH-Aktivität in den Erythrocyten ($\text{mE}/10^9\text{Erys}$) bei Psoriatikern (P), latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen (K).

Kollektiv	Mittelwert $\bar{x}$	Standardabweichung s
P	33,95	11,74
LP	52,58	19,29
K	88,56	27,80

Tab. 3 Mittelwert und Standardabweichung des DHEA-Gehaltes im Plasma ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) bei Psoriatikern (P), latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen (K).

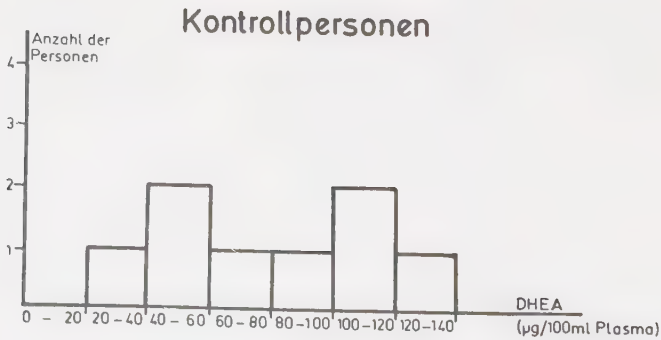
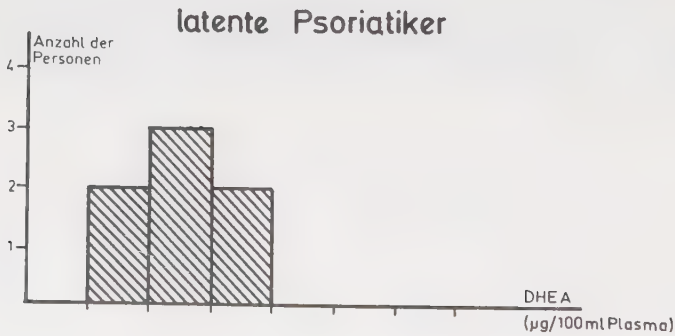
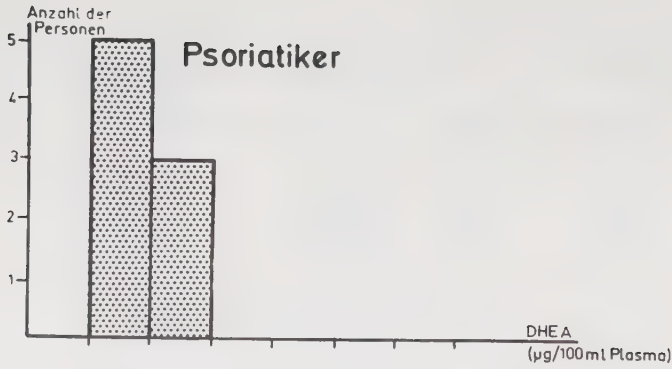


Abb.3 DHEA-Gehalt im Plasma (µg/100ml)

Kollektiv	Mittelwert $\bar{x}$	Standardabweichung s
P	158,81	39,44
LP	138,18	22,94
K	114,11	12,17

Tab. 4 Mittelwert und Standardabweichung der G-6-PDH-Aktivität ($\text{mE}/10^9 \text{Erys}$) bei Psoriatikern (P), latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen (K).

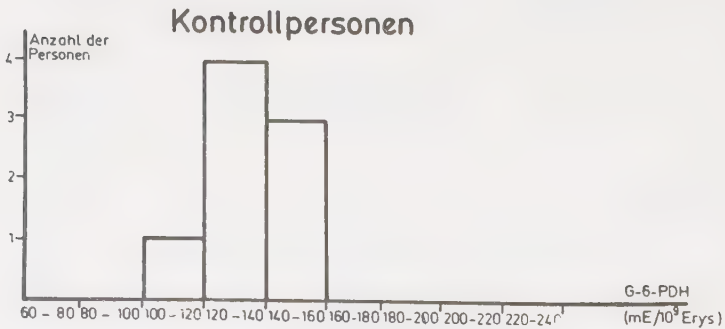
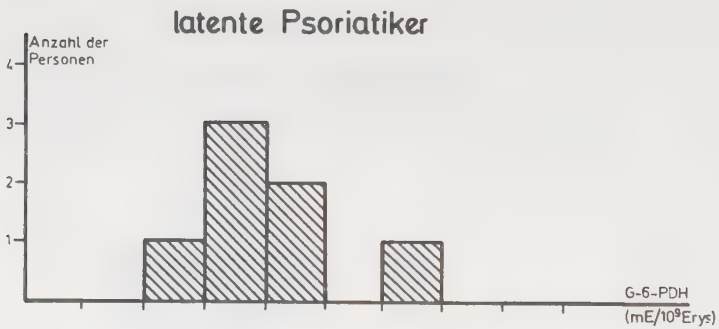


Abb.4 G-6-PDH- Aktivität (mE/10 Erys)

2. Penetration von 7α - ^3H -DHEA, 7α - ^3H -DHEA-sulfat und 7α - ^3H -DHEA-sulfatid durch die Erythrocytenmembran und Metabolismus dieser Steroide im Erythrocyten

Tab. 5 zeigt die Einzelwerte der Penetration von ^3H -DHEA, ^3H -DHEA-sulfat und ^3H -DHEA-sulfatid durch die Erythrocytenmembran (in Prozent pro 10^9 Erys) und die in den Erythrocyten gefundene DHEA-Konzentration in nMol jeweils bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen.

Die Ergebnisse der statistischen Berechnungen, die wir zur Beschreibung der erhaltenen, in Abb. 5, 6 und 7 graphisch dargestellten Häufigkeitsverteilungen durchgeführt haben, sind in den Tab. 6 und 7 zusammengefaßt.

Substrat	PENETRATION			DHEA-KONZENTRATION		
	P	LP	K	P	LP	K
DHEA	0,346	0,941	0,799	0,797	2,105	1,732
	0,286	0,507	0,435	0,704	1,215	1,050
	0,246	0,300	0,467	0,547	0,555	1,102
	0,371	0,375	0,981	0,776	0,975	2,329
	0,350	0,361	0,559	0,825	0,700	1,305
	0,474	0,810	0,866	1,142	1,590	2,138
	0,349	0,288	0,685	0,788	0,505	1,586
	0,370		0,710	0,886		1,730
DHEA-sulfat	0,073	0,149	0,141	0,068	0,286	0,098
	0,063	0,130	0,043	0,098	0,164	0,077
	0,058	0,076	0,129	0,134	0,121	0,297
	0,073	0,111	0,238	0,190	0,202	0,596
	0,109	0,098	0,095	0,196	0,143	0,172
	0,077	0,138	0,108	0,177	0,125	0,249
	0,069	0,087	0,129	0,143	0,092	0,314
	0,078		0,138	0,179		0,323
DHEA-sulfatid	0,306	1,606	0,519	0,399	3,000	1,036
	0,816	1,050	2,019	1,154	1,730	4,369
	0,929	0,678	1,764	1,168	1,465	4,176
	0,679	0,951	1,469	0,871	2,041	2,796
	0,589	1,039	1,392	0,814	1,963	2,944
	0,734	1,376	1,518	0,851	2,540	3,277
	0,682	0,820	1,452	0,928	1,081	3,263
	0,611		1,381	0,620		3,149

Tab. 5 Penetration der Steroidkonjugate durch die Erythrocytenmembran ($\%/10^9$ Erys.) und DHEA-Konzentration in den Erythrocyten ($\text{nMol}/10^9$ Erys.) bei Psoriatikern (P), latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen (K).

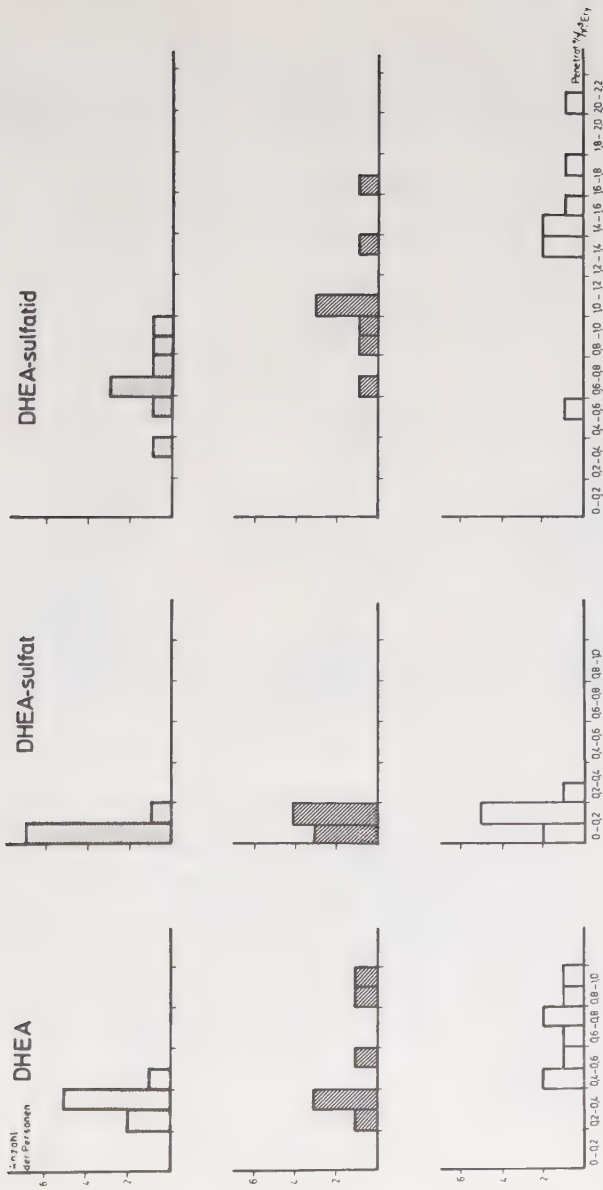


Abb 5 Penetration von DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid durch die Erythrocytenmembran von Psoriatikern (hatched) Psoriatikern (dots) und Kontrollpersonen (white)
(Angaben in Prozent der aus der Inkubationslösung in 10^9 Ery's penetrierten Gesamtaktivität)

Substrat	Kollektiv	Mittelwert $\bar{x}$	Standardabweichung s
DHEA	P	0,349	0,066
	LP	0,512	0,261
	K	0,688	0,193
DHEA-sulfat	P	0,075	0,010
	LP	0,113	0,026
	K	0,128	0,054
DHEA-sulfatid	P	0,668	0,183
	LP	1,074	0,320
	K	1,439	0,431

Tab. 6 Mittelwert und Standardabweichung der Penetration von DHEA und seinen Sulfokonjugaten durch die Erythrocytenmembran von Psoriatikern (P), latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen (K). (Die Angaben erfolgen in % der aus der Inkubationslösung in 10^9 Erythrocyten penetrierten Gesamaktivität.)

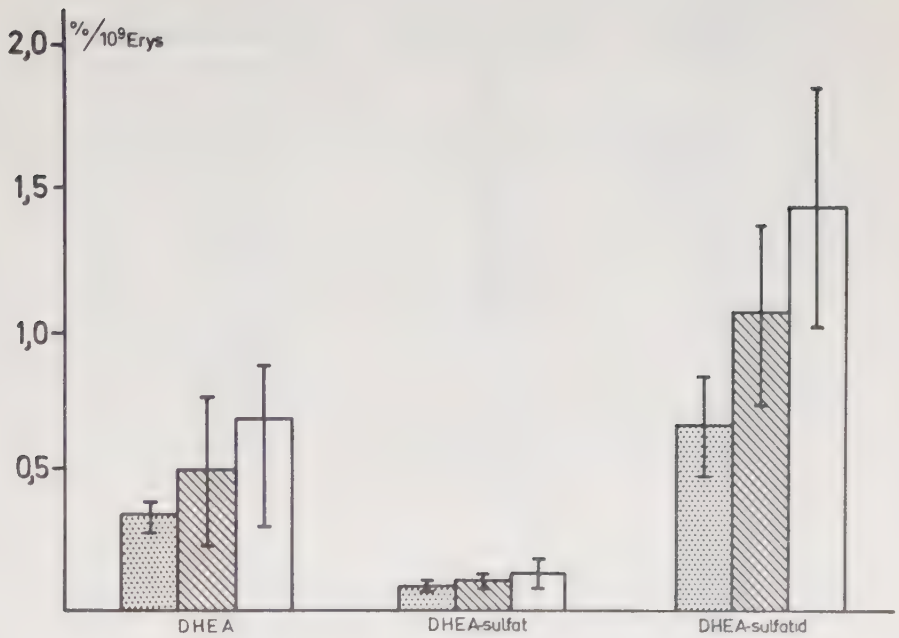


Abb.6 Graphische Darstellung der arithmetischen Mittel und Standardabweichungen für die Penetration von DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid (in Prozent der aus der Inkubationslösung in 10^9 Erys penetrierten Gesamtaktivität) durch die Erythrocytenmembran von Psoriatikern $\cdots$, latenten Psoriatikern /// und Kontrollpersonen.

Kollektiv		Mittelwert	Standardabweichung
		$\bar{x}$	s
a)	P	0,808	0,168
	LP	1,092	0,590
	K	1,621	0,461
b)	P	0,148	0,046
	LP	0,162	0,064
	K	0,266	0,164
c)	P	0,850	0,256
	LP	1,974	0,645
	K	3,126	1,014

Tab. 7 Mittelwert und Standardabweichung der DHEA-Konzentration in den Erythrocyten ($\text{nMol}/10^9 \text{Erys.}$) von Psoriatikern (P), latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen (K) nach Inkubation mit

a) freiem DHEA

b) DHEA-sulfat

c) DHEA-Sulfatid

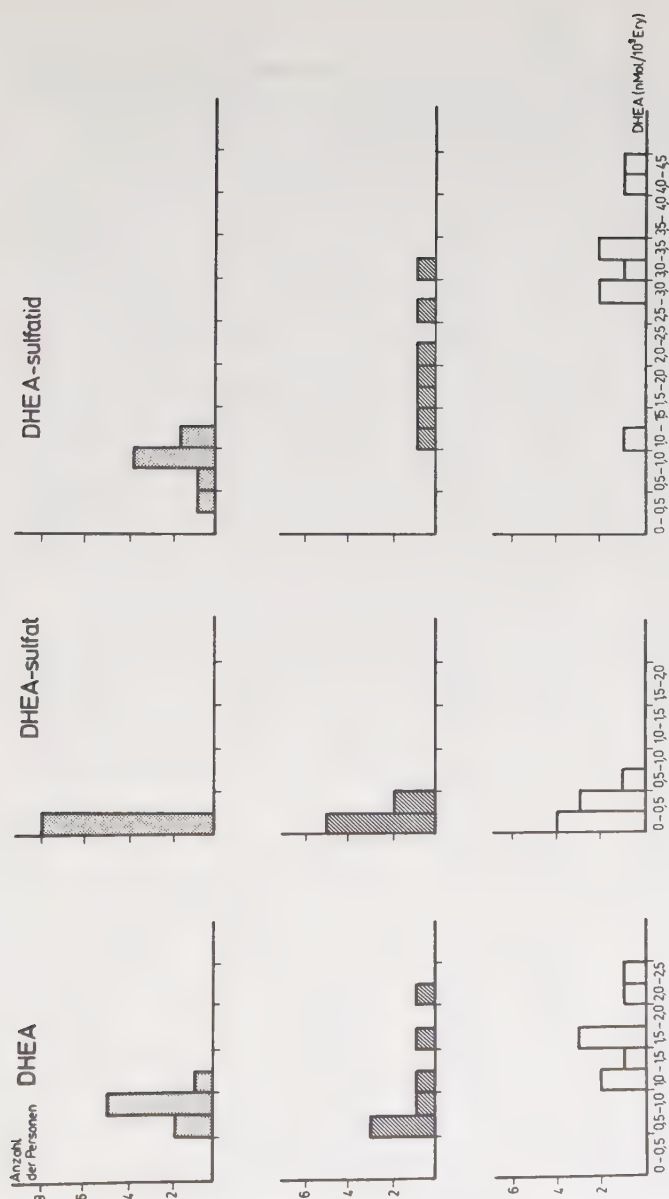


Abb 7 DHEA-Konzentration (in nmol/10⁶ Ery) in den Erythrozyten von Psoriasisern: □, latentem Psoriasisern ▨, und Kontrollpersonen nach Inkubation mit DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid.

Zur Feststellung von etwaigen Stoffwechselabweichungen der penetrierten DHEA-Abkömmlinge wurden die Anteile von DHEA und Androstendiol im Hämolysat bestimmt.

Die Einzelwerte des prozentualen Gehaltes von DHEA und ADIOL sind in Tab. 8 aufgeführt. Es folgen in Tab. 9 die G-6-PDH-Aktivität ($\text{mE}/10^9 \text{Erys}$) -die dazugehörige Häufigkeitsverteilung ist in Abb. 8 veranschaulicht- und in Tab. 10 die prozentuale Hemmung dieses Enzyms jeweils nach Inkubation mit ^3H -DHEA, ^3H -DHEA-sulfat und ^3H -DHEA-sulfatid bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen.

Die Ergebnisse der statistischen Berechnungen finden sich in Tab. 11 und Abb. 9 sowie Tab. 12.

DHEA			ADIOL			
P	LP	K	P	LP	K	
a)	76,8	75,0	71,9	12,8	10,0	8,5
	82,1	80,0	80,4	10,4	9,5	6,7
	74,1	61,5	78,7	11,2	24,5	8,9
	69,7	87,0	79,1	13,3	2,5	7,7
	78,6	64,5	77,8	9,1	8,5	7,6
	80,3	65,5	82,3	11,1	12,0	7,7
	75,2	58,5	77,2	12,2	16,5	8,7
	79,8	--	81,2	12,0	--	7,5
b)	31,2	64,0	23,3	30,3	15,5	17,5
	52,0	42,0	59,8	17,2	8,5	11,2
	77,3	53,0	76,7	7,4	38,0	4,6
	86,7	52,0	83,5	4,1	29,0	1,4
	60,0	48,5	60,3	25,8	18,5	1,8
	76,6	31,0	76,8	13,5	23,0	4,7
	69,2	35,0	81,2	16,3	17,0	2,9
	76,3	--	77,9	9,2	--	5,2
c)	43,5	62,5	66,5	39,5	16,5	7,5
	47,2	55,0	72,1	42,7	20,0	7,7
	41,6	69,0	78,9	33,4	10,0	9,6
	42,8	71,5	63,5	34,4	8,0	7,5
	46,1	63,0	70,5	32,7	11,0	8,6
	38,7	61,5	72,0	34,2	14,0	6,6
	45,4	44,0	74,9	40,1	36,0	8,1
	44,7	--	66,0	37,3	--	7,9

Tab. 8 Prozentuale Verteilung von DHEA und ADIOL im Hämolysat bei Psoriatikern (P), latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen (K) nach Inkubation mit
a) freiem DHEA
b) DHEA-sulfat
c) DHEA-sulfatid

a)			b)			c)		
P	LP	K	P	LP	K	P	LP	K
131,8	91,8	82,3	144,9	117,1	102,6	123,7	63,5	65,6
109,2	99,2	103,7	120,0	115,5	116,5	100,0	91,8	60,5
158,6	140,8	107,4	168,4	150,3	119,8	136,4	129,9	71,4
104,2	108,9	73,8	113,3	118,8	91,7	104,1	87,5	63,8
179,2	136,3	113,7	196,3	144,2	129,1	180,2	110,8	83,0
129,3	102,3	91,3	145,9	121,9	110,2	133,1	74,2	68,4
212,1	169,1	101,0	221,8	177,0	115,7	197,6	158,5	73,5
122,9	--	79,2	132,9	--	94,0	120,2	--	65,0

Tab. 9 G-6-PDH-Aktivität (mE/10⁹ Erys) bei Psoriatikern (P),
latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen (K)
nach Inkubation mit
a) freiem DHEA
b) DHEA-sulfat
c) DHEA-sulfatid



Abb 8 G 6-PDH-Aktivität (in mE/10⁸ Ery) in den Erythrocyten von Psoriatikern, latent Psoriatikern und Kontrollpersonen nach Inkubation mit DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid

a)			b)			c)		
P	LP	K	P	LP	K	P	LP	K
10,2	25,7	21,3	1,2	4,1	1,8	12,4	48,1	37,2
9,9	15,9	12,4	1,4	2,3	1,3	17,8	22,2	48,8
8,1	8,1	13,6	2,4	1,8	3,8	20,9	15,1	42,8
10,8	10,8	23,6	1,1	2,7	5,3	9,3	29,7	34,1
12,4	7,2	14,0	3,8	1,9	2,1	11,8	24,8	37,0
12,8	17,5	20,1	1,6	1,6	3,4	10,3	40,2	40,2
6,1	6,0	16,4	1,9	1,6	4,2	12,7	12,0	39,1
9,8	--	19,2	2,5	--	4,1	11,8	--	36,3

Tab. 10 Prozentuale Hemmung der G-6-PDH bei Psoriatikern (P),
latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen nach
Inkubation mit

a) freiem DHEA

b) DHEA-sulfat

c) DHEA-sulfatid

	Steroid	Kollektiv	Mittelwert	Standardabweichung
			$\bar{x}$	s
a)	DHEA	P	77,1	4,0
		LP	70,3	10,6
		K	78,6	3,2
	ADIOL	P	11,5	1,4
		LP	11,9	6,9
		K	7,9	0,6
b)	DHEA	P	66,2	17,8
		LP	46,5	11,4
		K	67,4	20,0
	ADIOL	P	15,5	9,0
		LP	21,4	9,7
		K	6,2	5,5
c)	DHEA	P	43,8	2,7
		LP	60,9	9,2
		K	70,5	5,1
	ADIOL	P	36,8	3,7
		LP	16,5	9,5
		K	7,9	0,9

Tab. 11 Prozentanteile der durch die Erythrocytenmembran von Psoriatikern (P), latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen (K) penetrierten ^3H -DHEA-Aktivität und seines im Erythrocyten gebildeten Metaboliten Androstendiol (ADIOL) nach Inkubation mit

a) freiem DHEA

b) DHEA-sulfat

c) DHEA-sulfatid

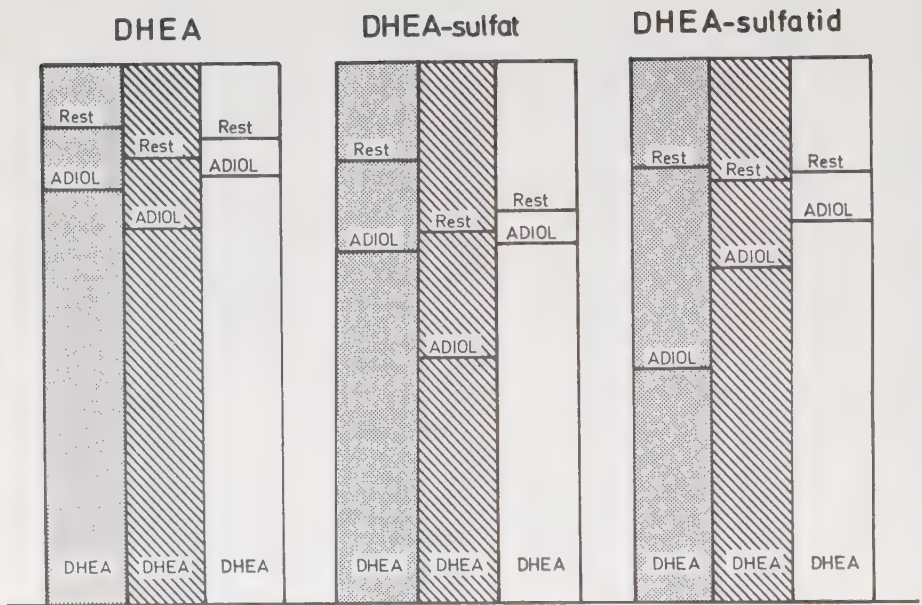


Abb. 9 Graphische Veranschaulichung des prozentualen Verhältnisses von ^3H -DHEA-Aktivität und seiner nach Penetration durch die Erythrocytenmembran gebildeten Metaboliten bei Psoriatikern ::::, latenten Psoriatikern \\\ and Kontrollpersonen nach Inkubation mit DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid.

		G-6-PDH-Aktivität		prozentuale Hemmung der G-6-PDH	
Substrat	Kollektiv	Mittel- wert $\bar{x}$	Standard- abw.	Mittel- wert $\bar{x}$	Standard- abw.
a) DHEA	P	143,41	37,21	10,01	2,17
	LP	121,20	28,17	13,03	7,09
	K	94,05	14,55	17,57	4,07
b) DHEA- sulfat	P	155,44	37,76	1,99	0,90
	LP	134,97	23,16	2,28	0,89
	K	109,95	12,99	3,25	1,38
c) DHEA- sulfatid	P	136,91	34,77	13,37	3,94
	LP	102,31	33,20	27,44	13,04
	K	68,90	7,06	39,44	4,61
d)	P	158,81	39,44		
	LP	138,18	22,94		
	K	114,11	12,17		

Tab. 12 Mittelwert und Standardabweichung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität ($\text{mE}/10^9 \text{ Erys.}$) und prozentuale Hemmung der G-6-PDH bei Psoriatikern (P), latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen (K) nach Inkubation mit

a) freiem DHEA

b) DHEA-sulfat

c) DHEA-sulfatid

Zum Vergleich unter d) noch einmal die Werte vor Steroidzugabe. (vergl. Tab. 4 und Abb. 4).

3. Korrelation zwischen dem DHEA-Gehalt im Erythrocyten und der Hemmung der G-6-PDH-Aktivität bei latenten Psoriatikern

Um zu überprüfen, ob und wie weit sich ein Zusammenhang zwischen DHEA und der G-6-PDH auf Grund der enzym-inhibierenden Wirkung dieses Steroids (21) auch für latente Psoriatiker bestätigt, wurde für diese beiden Werte unter allen drei Inkubationsbedingungen der sog. Produktmoment-Korrelationskoeffizient berechnet (G-6-PDH-Hemmung in Abhängigkeit vom DHEA-Gehalt).

Dabei ergab sich, wie Tab. 13 und Abb. 10 zeigt, eine hohe positive Korrelation für alle Inkubationsarten, was darauf hindeutet, daß auch bei latenten Psoriatikern ein höherer DHEA-Gehalt einer stärkeren Enzymhemmung, d.h. einer abnehmenden Aktivität entspricht. Der Korrelationskoeffizient war für DHEA-sulfatid am höchsten, während sich für freies DHEA und DHEA-sulfat annähernd die gleiche Korrelation ergab.

Inkubation mit	Gleichung der Regression	Wert der Korre-
	von G-6-PDH auf den	lationskoeff.
	DHEA-Gehalt	

DHEA	$y = 0,01 + 11,8x$	$r = 0,9855$
DHEA-sulfat	$y = 0,08 + 13,6x$	$r = 0,9866$
DHEA-sulfatid	$y = -12,09 + 20 x$	$r = 0,9904$

Tab. 13 Regressionsbeziehungen zwischen G-6-PDH-Aktivität und DHEA-Gehalt und Wert der Korrelationskoeffizienten nach Inkubation mit DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid bei latenten Psoriatikern.

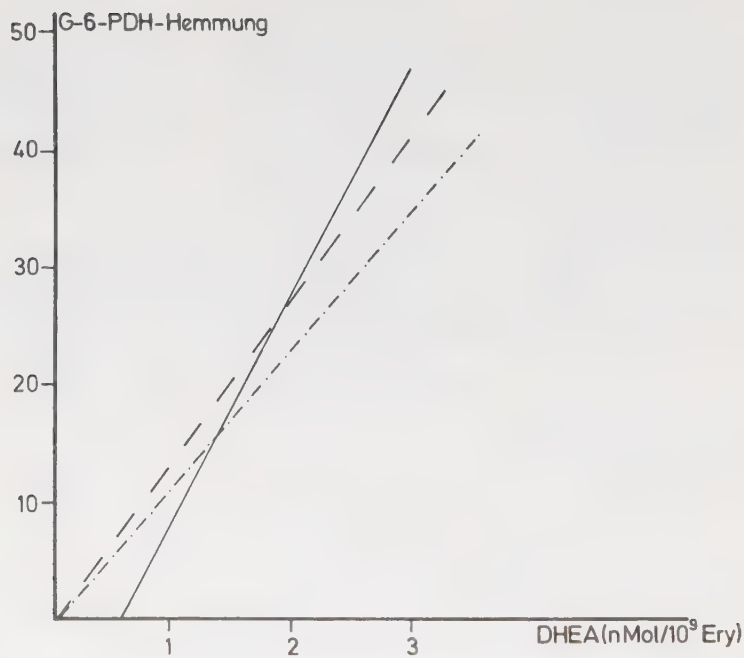


Abb10 Regressionsbeziehungen zwischen dem DHEA-Gehalt im Erythrocyten und der G-6-PDH-Hemmung nach Inkubation mit DHEA — · — · —
DHEA-sulfat — — — und DHEA-sulfatid —————

E. DISKUSSION

Bei der Themenstellung der Arbeit ergab sich zunächst die Schwierigkeit, daß der Begriff der latenten Psoriasis in den Literaturangaben nicht einheitlich definiert ist. Verschiedene Autoren zählen darunter gesunde Hautbezirke manifester (12, 66) oder Hautveränderungen erscheinungsfreier Psoriatiker und deren klinisch gesunder Angehöriger (13, 29, 56). HOLTI (29) faßt darunter unbefallene Psoriatikerhaut und die Hautveränderungen manifester Psoriatiker zusammen, WOHLRAB und GRÜNEBERG (119) nennen latente Psoriasis die erscheinungsfreie Haut weit ab von klinischen Herden oder erscheinungsfreie Psoriasispatienten. Den unterschiedlichen Auffassungen über die Abgrenzung der latenten Psoriasis entsprechen folglich auch verschiedene Befunde, die zum Beweis herangezogen werden. BUDUROWA (12) führt den Gleichstromwiderstand der Haut als Test auf latente Psoriasis an. KONOPIK (56) deutet den Nachweis metabolischer Hautveränderungen in der Schweißabsonderung (33), im Harnstoffgehalt (101) und verestertem Cholesterol (65, 66) als Zeichen einer latenten Psoriasis. Er untersuchte Psoriatiker ohne Hauterscheinungen und klinisch gesunde Kinder psoriatischer Eltern. Dabei konnte er die genannten Hautveränderungen bei 10% der Kinder feststellen. CHISTAYAKOVA (13) sieht die Tat-

sache einer latenten Psoriasis durch den Nachweis der gesunder Psoriatikerhaut entsprechenden Hautveränderungen bei gesunden Blutsverwandten von Psoriatikern bestätigt.

Diese Befunde sind nach der Auffassung von BRAUN-FALCO (9) nur als subklinische Psoriasis zu werten. BRAUN-FALCO schafft mit seiner Einteilung der Psoriasis in drei biologische Typen die Möglichkeit, anhand vergleichbarer Resultate die Psoriasis im latenten Stadium, die "genotypische Psoriasis" (9) zu definieren. Im Hinblick auf das jetzige Wissen um die Pathogenese der Psoriasis gewinnt die These WEBER's (115) an Bedeutung, der die gleichen Serumveränderungen wie bei manifester Psoriasis postuliert.

Der Zusammenhang zwischen Psoriasis und sekundärer Gicht ist hinreichend bekannt (37). ASCHNER und Mitarb. (3) nennen die Psoriasis zusammen mit Gicht und kongenitaler Hüftgelenksdysplasie. Sie regen an, durch systematische Untersuchungen (48) die Erklärung der vielfältigen Befunde -unter anderem wies RODER (89) eine erhöhte osmotische Resistenz der Erythrocyten bei Psoriatikern nach- in einer Enzyminhibition oder Unterproduktion eines Enzyms zu suchen (2, 15, 93).

Auf dem Hintergrund der genetischen Überlegungen scheint es allerdings fraglich, ob ein einziges Enzym pathogene-

tisch wirksam sein kann. Wie schon erwähnt, steht die genetische Bedingtheit der Psoriasis vulgaris schon seit langem fest. Die Angaben über familiäre Häufung schwanken jedoch in den weiten Grenzen von 4,4 bis 90,9% (4, 14, 45, 48, 92). Die meisten Autoren nehmen ein dominantes Erb-leiden mit unvollständiger Penetranz an (1, 5, 16, 17, 18, 27, 60, 67, 82, 91, 112). Diese Hypothese erklärt aber nicht, "wieso die Erkrankungshäufigkeit unter Geschwistern von Psoriatikern, die auch einen befallenen Elternteil haben, so viel größer ist als unter Geschwistern von Patienten, deren beide Eltern merkmalsfrei sind. Als Hilfhypothese bietet sich die Wirkung von "Nebengenen" sofort an. Diese Nebengene müßten dann aber nicht nur überaus häufig, sondern auch außerordentlich wirksam sein.

Ebenfalls nur durch häufige und sehr wirksame Nebengene wäre der starke Unterschied zwischen EZ und ZZ zu erklären."

(Am.: EZ = eineiige Zwillinge, ZZ = zweieiige Zwillinge)

"Dazu kommt, daß ein einzelnes dominantes Gen für Psoriasis in der Bevölkerung eine erhebliche Häufigkeit haben müßte. ... Dies wäre aber für eine Anomalie ungewöhnlich." (108) So kommt VOGEL zu dem Schluß, als genetische Grundlage eine multifaktorielle Vererbung mit einem Schwellenwert-Effekt anzunehmen. Wie die nachstehende Tabelle zeigt, stimmt die Theorie der multifaktoriellen Vererbung recht gut mit den empirischen Schlüssen LOMHOLTS (92) überein.

Wahrscheinlichkeit, daß
weitere Kinder erkranken

Eltern gesund	1 Kind Ps.	17%	(20%)
1 Elternteil Ps.	1 Kind Ps.	31%	(40%)

Erbprognose LOMHOLTs (zit. nach 92)

in Klammern die Angaben VOGELs für
multifaktoriellen Erbgang (108)

Bei einem breiten Schwellenbereich kann die Krankheits-
manifestation durch zahlreiche Umwelteinflüsse ausgelöst
werden. So wird bekanntlich die Psoriasis durch exogene
Noxen (mechanischer, thermischer, chemischer und aktini-
scher Art) und endogene Provokation (Infektionskrankheiten,
endokrine Veränderungen, Pharmaka, nervale und psychische
Einflüsse, klimatische Gegebenheiten, sklerogene Diät)
hervorgerufen (8, 44,54). GOLLNICK (20) sieht mehrere
Faktoren im Zusammenhang und spricht von einem Störfaktor,
der das Vegetativum in Alarmbereitschaft versetzt (z.B.
Infektionskrankheit) und einem zusätzlichen, die Haut-
manifestation auslösenden Reiz. Da die DHEA-Produktion
in der Nebennierenrinde wahrscheinlich ACTH-abhängig er-
folgt, könnten die genannten Veränderungen über eine Be-
einträchtigung der Nebennierenrinde zu einem Absinken der
DHEA-Produktion führen und bei Disposition zum DHEA-Mangel
psoriatische Erscheinungsbilder hervorrufen.

Bezüglich der vorliegenden Arbeit galt die besondere Aufmerksamkeit zunächst dem DHEA-Gehalt im Plasma, der nach den Untersuchungen von HOLZMANN, OERTEL und Mitarb. (36, 42, 75) bei Psoriatikern signifikant unter dem von Normalpersonen liegt. Er fand sich auch bei den untersuchten latenten Psoriatikern vermindert (s.Tab.3 und Abb. 3). Dies dürfte die Zuordnung der Krankheit zum DHEA-Mangelsyndrom (HOLZMANN 42) bestätigen.

Auf eine Auftrennung der Werte nach Geschlecht (47) mußte wegen der geringen Patientenzahl verzichtet werden. Normalerweise liegt die Plasmakonzentration dieses mengenmäßig wichtigsten Steroids bei Männern signifikant über der bei Frauen. Bei Psoriatikern dagegen ist dieser Geschlechtsunterschied nicht nachweisbar (32, 39, 40, 121).

Worauf die offensichtliche Disposition zum DHEA-Mangel beruht, ist nicht geklärt. Untersuchungen von MALINA und Mitarb. (62) ergaben, daß die Ausscheidung im Urin (100) und wahrscheinlich auch im Stuhl nicht erhöht ist. Selbst nach längerer exogener Zufuhr von DHEA wurde nicht die Urinkonzentration entsprechender gesunder Normalpersonen erreicht (68).

Eine Erklärung bietet der veränderte Metabolismus beim Psoriasis-vulgaris-Kranken. So zeigten Kontrollen der Ste-

roidausscheidung in Faeces und Urin nach Gabe von Tritium-markiertem DHEA-sulfat ein Überwiegen der Steroid-disulfate im Gegensatz zu Gesunden (11). Offenbar kommt es zur beschleunigten Reduktion der 17-Keto-Gruppe des DHEA. Dies könnte durch eine genetisch bedingte erhöhte Enzymaktivität der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase hervorgerufen sein; denkbar wäre aber auch eine Gleichgewichtsverschiebung durch ein vermehrtes NADPH-Angebot (28). Durch anschließende Sulfatierung dieser Gruppe wird das Konjugat hydrophiler und dadurch die Harnausscheidung zweifellos begünstigt.

Da die hemmende Wirkung der G-6-PDH aber an die Anwesenheit der 17-Keto-Gruppe gebunden ist, leuchtet der Anstieg der Enzymaktivität als Folge der 17-Keto-Reduktion zur Hydroxygruppe ein. Bei einer Erhöhung der G-6-PDH kann dann, wie schon erwähnt, der FPC mit all seinen Folgereaktionen im Intermediärstoffwechsel verstärkt ablaufen. NADPH steht vermehrt zur Verfügung und ermöglicht die Aufrechterhaltung des DHEAmanqels über eine Reduktion des DHEA's zum Androstendiol. Zum Stillstand dieses Circulus vitiosus kommt es erst, wenn das aus dem Serum penetrierte DHEA eine weitere Abnahme kompensiert.

Die Abhängigkeit der G-6-PDH-Aktivität im Erythrocyten vom DHEA-Gehalt im Plasma geben HOLZMANN und CERTEL (39) als lineare Beziehung zwischen der G-6-PDH-Aktivität und

dem Logarithmus der DHEA-Konzentration mit negativer Steigung an. Dies bestätigt die Bedeutung des DHEA's für die gesteigerten reduktiven Prozesse im Gefolge des PPC.

Die G-6-PDH im Erythrocyten war auch bei den von uns untersuchten latenten Psoriatikern gegenüber den entsprechenden Werten der Kontrollpersonen erhöht (s.Tab. 4 und Abb. 4). Dieses Ergebnis scheint den Veröffentlichungen von REICH und SÖNNICHSEN (87, 95, 96) zu widersprechen, die keinen Unterschied zwischen latenten Psoriatikern und Vergleichspersonen feststellten. Allerdings beschreiben diese und andere Autoren auch keine Veränderungen des Enzyms im Vergleich von manifesten Psoriatikern und Gesunden (22, 58, 63). Die verschiedenen Befunde müssen keinen Gegensatz ausdrücken, wenn man bedenkt, daß die G-6-PDH innerhalb des PPC nicht voll ausgelastet ist und bei metabolischen Situationen, wie bei der Psoriasis vulgaris, durchaus vermehrt Substrat umsetzen kann (42).

Erwähnenswert ist in dem Zusammenhang, daß nach SONKA (98) auch geringe Verschiebungen des PPC innerhalb physiologischer Grenzen bei entsprechender Dauer die Weiche für die Neuentwicklung ernsthafter Krankheiten stellen können. Ein solcher Mechanismus wäre auch für die Entstehung einer manifesten Psoriasis aus den latenten Stoffwechselveränderungen zu diskutieren.

Die metabolischen Veränderungen beschränken sich nicht nur auf die beschleunigte Reduktion des DHEA's innerhalb der Zelle. Offensichtlich ist auch bereits die Penetration durch die Erythrocytenmembran erschwert. Untersuchungen von HOFFMANN, HOLZMANN und OERTEL (28, 69) ergaben, daß nach Inkubation mit DHEA-sulfat, DHEA-sulfatid und freiem DHEA die Penetration 50 % unter der von Normalpersonen lag. Nach i.v.-Applikation von markiertem DHEA-sulfat fand OERTEL (74) die in Erythrocyten gemessene Radioaktivität sogar um durchschnittlich 77% erniedrigt. Nicht geklärt ist der ursächliche Mechanismus, der als eigentliche Membranstörung oder auch als Enzymdefekt eines Carriersystems denkbar ist (75).

Das Penetrationsverhältnis der einzelnen Steroidkonjugate bleibt im Wesentlichen unverändert. Es beträgt etwa 10 : 5 : 1 (DHEA-sulfatid : DHEA : DHEA-sulfat), wie auch die vorliegenden Befunde bei latenten Psoriatikern bestätigen.

Nach OERTEL stellt das DHEA-sulfatid die eigentlich stoffwechselaktive Form des Steroids dar (73). Dies zeigen auch Versuche über die G-6-PDH-Hemmung durch verschiedene Steroidkonjugate:

Prozentuale Hemmung der G-6-PDH
(nach 80) bei einer Konzentration
von

	$10^{-5}M$	$10^{-7}M$
DHEA	62 %	9 %
DHEA-sulfatid	3 %	19 %
DHEA-sulfat	1 %	0 %

Aus der Tatsache, daß $10^{-7}M$ gerade der Plasmakonzentration an freiem DHEA entsprechen, während die Konzentration an DHEA-sulfatid fast ein Hundertfaches beträgt, darf auf die Bedeutung des lipophilen Konjugats als eigentlichem Enzym-inhibitor geschlossen werden (71, 81).

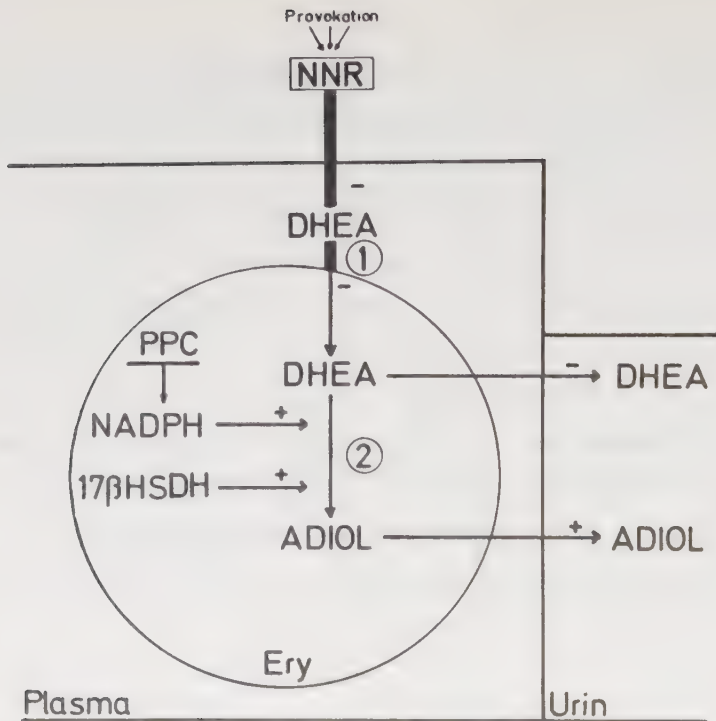


Abb.11: Metabolismus bei Psoriasis vulgaris

Abb. 11 faßt die im Vorhergehenden genannten, experimentell gesicherten Veränderungen in Serum und Erythrocyten noch einmal kurz zusammen. Es ist denkbar, daß beispielsweise Penetrationshemmung (1) und vermehrte Androstendiolbildung (2) auch beim latenten Psoriatiker vorliegen, es aber zur Manifestation erst kommt, wenn der DHEA-Mangel auf Grund einer Unterproduktion der Nebennierenrinde ein gewisses Maß unterschreitet. Wir hätten dann bei der Ätiopathogenese der Psoriasis vulgaris zwei Phänomene zu beachten: die genetische Fixierung einer Membranveränderung und Enzymaktivitätserhöhung im Zusammenhang mit einem DHEA-Mangel

als allgemeines pathogenetisches Prinzip, über das Umweltreize wirksam werden können (31, 36).

Der Klärung der Frage einer möglichen genetischen Fixierung dienten die Inkubationsversuche der Erythrocyten mit markierten Steroiden (Teil 2 dieser Arbeit).

Auffallend ist, daß auch nach Inkubation mit DHEA-sulfatid die Penetration mehr den Werten gesunder Kontrollpersonen genähert schien (s.Tab. 6 und Abb.6). Ob eine genetisch bedingte Membranstörung vorliegt, kann aber auf Grund dieser Befunde nicht entschieden werden, zumal nach freiem DHEA die Penetration deutlich vermindert war.

Die DHEA-Konzentration im Erythrocyten (Tab.7 und Abb.7) war im Mittel in Richtung der Werte für manifeste Psoriatiker verschoben und zwar nach Inkubation mit allen drei Steroiden. Auch nach Inkubation mit freiem DHEA imponierte eine deutliche Erniedrigung des absoluten DHEA-Gehaltes. Die sich bei Inkubation mit DHEA-sulfatid ergebenden Werte erscheinen ebenfalls im Mittel geringgradig den Psoriatikern genähert.

Hinsichtlich der Verteilung der Metaboliten im Erythrocyten wurden die Ergebnisse von HOFFMANN, HOLZMANN und OERTEL (28)

bestätigt, die bei Psoriatikern und Kontrollpersonen nach Inkubation mit DHEA-sulfatid gegenüber freiem DHEA eine Abnahme des DHEA- und Zunahme des Androstendiol-Gehaltes fanden. In den genannten Untersuchungen war bei Psoriatikern nach Inkubation mit freiem DHEA der ADIOL-Anteil auf Kosten der übrigen Metaboliten erhöht, während nach DHEA-sulfatid die Zunahme fast völlig zu Lasten des DHEA-Anteils ging. Diese im Vergleich zu Kontrollpersonen feststellbare Tendenz ließ sich für die von uns untersuchten latenten Psoriatiker nur nach DHEA-sulfatid entnehmen.

Nach Inkubation mit DHEA und DHEA-sulfatid zeigte sich ein auch gegenüber Psoriatikern auf Kosten des DHEA erhöhter Anteil der restlichen Metaboliten. Eine Erklärung für den offenbar beschleunigten Stoffwechsel müßten weitere Untersuchungen ergeben, zumal die Art der weiteren Metaboliten nicht näher bestimmt wurde.

Wegen der besonderen Bedeutung des Sulfatid-Konjugates legen die Befunde den Schluß nahe, daß der eigentliche genetische psoriasisspezifische Defekt möglicherweise erst intrazellulär zu finden ist. Dies müßte aber an größeren Kollektiven latenter Psoriatiker nachgeprüft werden, da die Penetration immerhin im Vergleich zu Gesunden erniedrigt erscheint.

Die G-6-PDH-Aktivität in den Erythrocyten (Tab. 12 und Abb. 8) und die prozentuale Hemmung dieses Enzyms (Tab. 12) ergab für die untersuchten latenten Psoriatiker nach Inkubation mit ^3H -DHEA und ^3H -DHEA-sulfat im Mittel den Psoriatikern relativ stark angenäherte Werte, während nach Inkubation mit ^3H -DHEA-sulfatid die Ergebnisse eher Mittelstellung einnahmen bzw. in Richtung der Normalwerte wiesen.

Zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen dem absoluten DHEA-Gehalt im Erythrocyten und der Hemmung der G-6-PDH-Aktivität wurde eine Korrelationsrechnung durchgeführt. In früheren Untersuchungen hatte sich dabei für Kontrollpersonen unabhängig von der Art des Steroids eine statistisch auffällige Korrelation ergeben, wobei höhere DHEA-Werte einer stärkeren G-6-PDH-Hemmung entsprachen (28). Bei Psoriatikern war eine solche Korrelation nur nach Inkubation mit DHEA-sulfatid zu erfassen. Die fehlende Korrelation bei freiem DHEA erklären HOFFMANN, HOLZMANN und OERTEL mit einer geringeren Hemmwirkung des freien DHEA im Zusammenhang mit der geringen Schwankungsbreite des absoluten DHEA-Gehaltes im Erythrocyten. Für die latenten Psoriatiker konnten wir unabhängig von der Art der Inkubation eine hohe positive Korrelation feststellen (s. Abb. 10).

Wie die oben beschriebenen Beobachtungen zeigen, kommt dem

DHEA in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris eine erhebliche Bedeutung zu. Untersuchungen von OERTEL (77), der nach oraler Gabe von DHEA-sulfat an Gesunde einen deutlichen Anstieg der Plasma-Steroide feststellte, liessen eine therapeutische Nutzung für Psoriasis-kranke annehmen, um eine Normalisierung der G-6-PDH und damit des PPC durch DHEA-Substitution zu erzielen (36, 39, 75). Wie Versuche von MORSE, HOLZMANN und OERTEL jedoch zeigten, konnte durch Zufuhr von DHEA-sulfat (38) keine ausgeprägte Wirkung erreicht werden. Hingegen war nach Substitution mit DHEA-Oenanthat ein eindeutiger klinischer und biochemischer Effekt zu erkennen (41).

Bei der hohen Rezidivrate der Psoriatiker - RASSNER (85) gibt für 90 % der behandelten Fälle Rezidive an - wäre es wünschenswert, die Psoriasis auf einer möglichst frühen Stufe zu erfassen und zu behandeln, ehe der Organismus die Veränderungen nicht mehr physiologisch ausregulieren kann (31).

F. ZUSAMMENFASSUNG

Die Psoriasis vulgaris ist schon seit langem als Erbkrankheit bekannt. Da in den letzten Jahren verschiedene psoriasistypische biochemische Serum- und Erythrocytenveränderungen gefunden wurden - HOLZMANN führt sie auf einen DHEA-Mangel zurück - lag es nahe, latente Psoriatiker hinsichtlich dieser Parameter zu untersuchen. Es wurden dazu bei erscheinungsfreien Psoriatikern und Kindern manifester Psoriatiker der DHEA-Gehalt im Plasma und die G-6-PDH-Aktivität in den Erythrocyten, außerdem aber auch die Penetration der Steroide durch die Erythrocytenmembran und deren intrazellulär gebildeten Metaboliten nach Inkubation mit markiertem DHEA-, DHEA-sulfatid und DHEA-sulfat bestimmt. Die Ergebnisse wurden mit den Werten gesunder Kontrollpersonen und Psoriasis-kranker verglichen.

Auf eine test-statistische Auswertung wurde wegen der geringen Anzahl der Proben verzichtet. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß in dem untersuchten Kollektiv Veränderungen festzustellen waren, die der Annahme einer enzymatisch definierten, latenten Psoriasis entsprechen. Besonders auffällig war die Verminderung des DHEA-Gehaltes im Plasma und die gegenüber Kontrollpersonen erhöhte G-6-PDH-Aktivität in den Erythrocyten.

Offenbar kommt es beim Psoriatiker auf der Grundlage einer ererbten Disposition zum DHEA-Mangel bei zusätzlich exogen oder endogen bedingtem Absinken des DHEA's unter einen kritischen Spiegel zur Krankheitsmanifestation. Der Ort der genetisch bedingten Störung ist noch fraglich. Da sich bei dem vorliegenden Kollektiv von latenten Psoriatikern nicht alle zu erwartenden metabolischen Abweichungen in Penetration und intrazellulärem Stoffwechsel der Steroide erkennen ließen, wird angenommen, daß der genetisch bedingte Defekt im intrazellulären Enzymsystem lokalisiert ist. Im Stadium der Latenz sind derartige Veränderungen offenbar auf Kosten des DHEA-Gehaltes gut kompensiert.

G. VERZEICHNIS DER TABELLEN

UND ABBILDUNGEN

I. Tabellen:	Seite
1. DHEA-Gehalt im Plasma ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen. (Einzelwerte)	18
2. G-6-PDH-Aktivität in den Erythrocyten ($\text{mE}/10^9\text{Erys}$) bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen. (Einzelwerte)	18
3. DHEA-Gehalt im Plasma ($\mu\text{g}/100\text{ml}$) bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen (Mittelwert und Standardabweichung)	19
4. G-6-PDH-Aktivität in den Erythrocyten ($\text{mE}/10^9\text{Erys}$) bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen (Mittelwert und Standardabweichung)	21

Tabelle

Seite

5. Penetration der Steroidkonjugate durch die Erythrocytenmembran ($\%/10^9$ Erys) und DHEA-Konzentration in den Erythrocyten ($\text{nMol}/10^9$ Erys) bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen (Einzelwerte) 24
6. Penetration von DHEA und seinen Sulfokonjugaten durch die Erythrocytenmembran ($\%/10^9$ Erys) bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen (Mittelwert und Standardabweichung) 26
7. DHEA-Konzentration in den Erythrocyten ($\text{nMol}/10^9$ Erys) von Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen nach Inkubation mit freiem DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid (Mittelwert und Standardabweichung) 28
8. Prozentuale Verteilung von DHEA und ADIOL in Hämolyat bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen nach Inkubation mit freiem DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid 31
9. G-6-PDH-Aktivität ($\text{mE}/10^9$ Erys) bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen nach Inkubation mit freiem DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid 32

Tabelle

Seite

10. Prozentuale Hemmung der G-6-PDH bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen nach Inkubation mit freiem DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid 34
11. Prozentanteile der durch die Erythrocytenmembran von Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen penetrierten ^3H -DHEA-Aktivität und seines im Erythrocyten gebildeten Metaboliten Androstendiol (ADIOL) nach Inkubation mit freiem DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid (Mittelwert und Standardabweichung) 35
12. G-6-PDH-Aktivität ($\text{mE}/10^9\text{Erys}$) und prozentuale Hemmung der G-6-PDH bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen nach Inkubation mit freiem DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid (Mittelwert und Standardabweichung) 37
13. Regressionsbeziehungen zwischen G-6-PDH-Aktivität und DHEA-Gehalt und Wert der Korrelationskoeffizienten nach Inkubation mit DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid bei latenten Psoriatikern 39

II. Abbildungen	Seite
Abb. 1 DHEA (Formelschema)	3
Abb. 2 Metabolismus des DHEA	5
Abb. 3 DHEA-Gehalt im Plasma ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen (Häufigkeitsverteilung)	20
Abb. 4 G-6-PDH-Aktivität ($\text{mE}/10^9\text{ Erys}$) bei Psoriatikern, latenten Psoriatikern und Kontrollpersonen (Häufigkeitsverteilung)	22
Abb. 5 Penetration von DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid durch die Erythrocytenmembran von Psoriatikern (P), latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen (K) (Häufigkeitsverteilung)	25
Abb. 6 Penetration von DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid durch die Erythrocytenmembran von Psoriatikern (P), latenten Psoriatikern (LP) und Kontrollpersonen (K). Graphische Darstellung der Mittelwerte	27

Abbildungen

Seite

- Abb. 7 DHEA-Konzentration (in $\text{nMol}/10^9\text{Erys}$) in
den Erythrocyten von Psoriatikern, latenten
Psoriatikern und Kontrollpersonen nach Inku-
bation mit DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid.
(Häufigkeitsverteilung) 29
- Abb. 8 G-6-PDH-Aktivität (in $\text{mE}/10^9\text{Erys}$) in den Erythro-
cyten von Psoriatikern, latenten Psoriatikern
und Kontrollpersonen nach Inkubation mit DHEA,
DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid.
(Häufigkeitsverteilung) 33
- Abb. 9 Prozentuale Anteile der durch die Erythrocyten-
membran von Psoriatikern, latenten Psoriatikern
und Kontrollpersonen penetrierten ^3H -DHEA-Akti-
vität und seiner in den Erythrocyten gebildeten
Metabolite nach Inkubation mit DHEA, DHEA-sulfat
und DHEA-sulfatid 36
- Abb. 10 Regressionsbeziehungen zwischen dem DHEA-Gehalt
im Erythrocyten und der G-6-PDH-Hemmung nach
Inkubation mit DHEA, DHEA-sulfat und DHEA-sulfatid 40
- Abb. 11 Metabolismus bei Psoriasis vulgaris (Schema) 50

H. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Abele D.C. et al.: Heredity and Psoriasis
Study of a large Family
in: Arch.Derm. 88 38-47 (1963)
- 2 Aebi H. et al.: Enzyme und Enzymdefekte
in: Medizinisches Prisma 10 1-26 (1963)
- 3 Aschner B., H.O.Curth, P.Gross
Genetic Aspects of Psoriasis
in: Acta genet. 7 197-204 (1957)
- 4 Barber H.W.: Psoriasis
in: Brit.med.J. 1 219-223 (1950)
- 5 Baker H.: Psoriasis - Clinical features
in: Brit.med.J. 3 231-233 (1971)
- 6 Baulieu E.E.: Three sulfate esters of 17-ketosteroids
in the plasma of normal subjects and
after administration of ACTH
in: J.clin.Endocr. 20 900-903 (1960)
- 7 Berger H. et al.: Psoriasis. Internationale Klausur-
tagung in Titisee am 24. und 25. Ok-
tober 1969
in: Med.Welt 1970, 451-466
- 8 Bolgert M., R.Poisson, M.Soulé:
Le psoriasis est-il une psycho-
dermatose?
in: Ann.Derm.Syph. 78 273-291 (1951)

- 9 Braun-Falco O.: Neuere Erkenntnisse zur Pathogenese der Psoriasis vulgaris
in: Fortschr.prakt.Derm. Venerol. 6
118-130 (1970)
- 10 Braun-Falco O., D.Petzold:
Zur Histotopie von Enzymen des energie-
liefernden Stoffwechsels in der Epi-
dermis bei Psoriasis vulgaris
in: Arch.klin.exp.Derm. 230 223-236
(1967)
- 11 Bregenzer M., G.W.Oertel et al.:
Steroide und Haut
VII. Ausscheidung von C₁₇- und C₁₉-
Steroiden in Stuhl und Harn bei Psoria-
sis vulgaris nach Gabe von [7 α -³H] 3 β -
Hydroxy-5-androst-17-on- [³⁵S] -sulfat
in: Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 352
549-554 (1971)
- 12 Budurowa L. et al.: Der Gleichstromwiderstand der Haut als
Test für latente Psoriasis
in: Derm.Wschr. 153 1038-1043 (1967)
- 13 Chistayakova I.A.: Latent Psoriasis
in: Vestn.Derm.Vener. 43 19-25 (1969)
zit. nach: Excerpta Medica (Dermatologie
und Venerologie) 24 383 (1970)
- 14 Church R.: The prospect of psoriasis
in: Brit.J.Derm. 70 139-145 (1958)

15 Cotton D.W.K., P.D.Mier:

An hypothesis on the aethiology of
psoriasis

in: Brit.J.Derm. 76 519-528 (1964)

16 Dorn H.:

Psoriasis als Erbkleiden unter besonderer
Berücksichtigung der Mutationsrate

in: Z.Haut-u.Geschl.-Kr. 22 110-119 (1957)

17 Farber E.M., R.D.Bright, M.L.Nall:

Psoriasis. A questionnaire survey of 2144
patients

in: Arch.Derm.Syph. (Chic.) 98 248-259
(1968)

18 Gans O.:

Some observations on the pathogenesis
of psoriasis

in: Arch.Derm.Syph. (Chic.) 66 596-611
(1952)

19 Giardina A.:

Il fattore ereditario nella psoriasi
attraverso i dati statistici genealogici

in: Minerva Derm. 41 123-129 (1966)

20 Gollnick N.:

Neue Erkenntnisse im Psoriasisproblem

in: Z.Haut-u.Geschl.Kr. 44 533-538 (1969)

21 Grünberg Th. :

Erythemato-squamöse Dermatosen

in: H.A.Gottron, W.Schönfeld (Hrsg.)
Dermatologie und Venerologie Bd. II,
1. Aufl. Stuttgart 1958 472-494

22 Gubler A., K.Hoffmann:

Beitrag zur Problematik der Zusammen-
hänge zwischen der Psoriasis und verschie-
denen Enzymaktivitäten

in: Dermatologia 142 161-166 (1971)

23 Halprin K.M., A.Ohkawara:

Carbohydrate metabolism in psoriasis:
an enzymatic study

in: J.invest.Derm. 46 51-69 (1966)

24 Hammar H.:

Glyceraldehydphosphate Dehydrogenase
and Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
activities in Psoriasis and Neuroderma-
titis and the effect of Dithranol

in: J.invest.Derm. 54 121-125 (1970)

25 Hellström K., J.Sjövall, R.Vihko:

Plasma levels and excretion of solvoly-
zable steroids

in: Acta endocr. (Kbh.) 60 501-511 (1969)

26 Hoede K.:

Umwelt und Erbllichkeit bei der Entstehung
der Schuppenflechte

in: Würzb.Abh.Med. 27 211-254 (1932)

27 Hoede K.:

Zur Frage der Erbllichkeit der Psoriasis

in: Hautarzt 8 433-438 (1957)

28 Hoffmann G., H.Holzmann, G.W.Oertel et al.:

Steroide und Haut.

VIII. In-vitro-Versuche mit 7α -³H-Dehydro-
epiandrosteron und seinen Sulfokonjugaten
an intakten Erythrocyten bei Psoriasis
vulgaris

in: Arch.Derm.Forsch. 243 18-30 (1972)

- 29 Holti G.: Vascular Phenomena diagnostic of latent Psoriasis
in: Brit.J.Derm. 76 503-510 (1964)
- 30 Holzmann H.: Biochemische Erythrocytenbefunde bei der Psoriasis vulgaris
in: Arch.klin.exp. Derm. 225 231-258 (1966)
- 31 Holzmann H., N.Hoede:
Betrachtungen und Befunde zur multifaktoriellen Genese der Psoriasis vulgaris
in: Arch.klin.exp.Derm. 236 15 (1969)
- 32 Holzmann H., N. Hoede:
Das Psoriasis-Problem in heutiger Sicht
in: Hippokrates 43 73 (1972)
- 33 Holzmann H., G.W.Korting, C. Oemichen:
Vergleichende Messungen der Feuchtigkeitabgabe von Herdbezirk und unveränderter Haut bei verschiedenen Hautkrankheiten
in: Arch.klin.exp.Derm. 212 312-318 (1961)
- 34 Holzmann H., B.Morsches:
Enzymaktivitätsmuster im Serum von Kranken mit Psoriasis vulgaris
in: Arch.klin.exp.Derm. 231 329-343 (1968)
- 35 Holzmann H., B.Morsches :
Kohlenhydratstoffwechsel bei der Psoriasis vulgaris
in: Dt.Med.Wschr. 2386-2392 (1970)

36 Holzmann H., B.Morsches, N.Hoede:

Ätiopathogenese der Psoriasis-Krankheit
in: Med.Welt N.F. 24 429-434 (1973)

37 Holzmann H., B.Morsches, R.Krapp:

Über Stoffwechselbeziehungen zwischen
Psoriasis vulgaris und sekundärer Gicht
in: Klin.Wschr. 48 1461-1463 (1970)

38 Holzmann H., G.W.Oertel et al.:

Zur Therapie der Psoriasis mit Dehydro-
epiandrosteronsulfat
in: Ärztl. Forsch. 25 345-353 (1971)

39 Holzmann H., G.W.Oertel et al.:

Untersuchungen zum DHEA-Gehalt im
Plasma von Psoriatikern
in: Z.Haut-u.Geschl.Kr. 45 1461-1463
(1970)

40 Holzmann H., G.W.Oertel et al.:

Zur Geschlechtsabhängigkeit der G-6-PDH-
Aktivität in menschlichen Erythrocyten
in: Klin.Wschr. 48 953-954 (1970)

41 Holzmann H., G.W.Oertel et al.:

Zur Therapie der Psoriasis mit Dehydro-
epiandrosteron-Oenanthat
in: Z.Haut-u.Geschl.Kr. 47 99-110 (1972)

42 Holzmann H., G.W.Oertel et al.:

Kann die Schuppenflechte als DHEA-Mangel-syndrom aufgefaßt werden?

in: Z.Haut-u.Geschl.Kr. 46 785-794 (1971)

43 Hori S.H., Matsui S.:

Effects of hormones on the hepatic Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase of rat

in: J.Histochem.Cytochem. 15 530-534 (1967)

44 Illig L., U.Holz : Die Blutgefäßreaktion bei der Psoriasis vulgaris (histologische und capillarmikroskopische Untersuchungen), III. Mitteilung:

Das experimentelle Köbner-Phänomen

in: Arch.klin.exp.Derm. 226 239-264(1966)

45 Ingram J.T. : The significance and management of psoriasis

in: Brit.med.J. 2 823-828 (1954)

46 Ingram J.T. : The uniqueness of psoriasis

in: Lancet I 121-123 (1964)

47 James V.H.T.: The excretion of individual 17-ketosteroids by normal females

in: J.Endocr. 22 195-205 (1961)

48 Janula J., F.Novotný :

Zur statistischen Erforschung der Psoriasis

in: Hautarzt 16 241-246 (1956)

49 Jones W.A., E.B.Helwig, L.E.Harman:

Oxidative enzyme activity in the skin
of patients with psoriasis.

A histochemical study

in: J.invest.Derm. 44 189-195 (1965)

50 Kalkoff K.W.:

Neue Erkenntnisse zum Wesen der Psoriasis vulgaris

in: Fortschr.prakt.Derm.Venerol. 5
110-122 (1965)

51 Kansky A.:

Aktivitätsbestimmungen von Aldolase,
Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase und Malat-Dehydrogenase sowie Konzentrationsbestimmung von Milchsäure in parakeratotischen Schuppen

in: Arch.klin.exp.Derm. 223 393-399
(1965)

52 Kelli A.E., A.P.Wade:

The analysis of urinary 17-oxo-Steroids
by gradient elution

in: Biochem.J. 66 196-206 (1957)

53 Kipping D. :

Beitrag zur Kenntnis der Serumenzyme
bei der Psoriasis

in: Z.Haut-u.Geschl.Kr. 42 759-764 (1964)

- 54 Kirschenbaum B.: Psoriasis following administration of antimalarial drugs
in: J.Amer.med.Ass. 185 1044-1049 (1963)
- 55 Koller S.: Statistische Auswertungsmethoden
in: H.M. Rauen (Hrsg.) Biochem. Taschenbuch, Bd. 2, 2. Aufl., Berlin, Heidelberg, Göttingen 1964
- 56 Konopík I.: Zur Diagnose der latenten Psoriasis
in: Arch.klin.exp.Derm. 227 841-844 (1966)
- 57 Kuta A., E.Neumann: Koebner's phenomenon in a study concerning the primary epidermal pathogenesis of psoriasis
in: Dermatologica 115 51-60 (1957)
- 58 Laurent R.: Evaluation des activités de quelques enzymes érythrocytaires (G-6-PDH, 6-PCDH, PHI, Aldolase et LDH) dans le psoriasis
in: Ann.derm.Syph. 98 311-315 (1971)
- 59 Löhr G.W., H.D.Waller:
Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (Zwischenferment)
in: H.U.Bergmeyer (Hrsg.): Methode der enzymatischen Analyse, 1. Aufl. Weinheim 1962, 744-751

- 60 Lomholt G.: Psoriasis on the Faroer Islands
(A preliminary report)
in: Acta derm.-venereol. 34 92 (1954)
- 61 Lopez S.A., W.A.Krehl:
In vivo effect of Dehydroepiandrosterone on red blood cells Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase
in: Proc.Soc.exp.Biol. 126 776-778 (1967)
- 62 Malina L., J.Šonka, I.Gregorová:
Die Ausscheidungen von Dehydroepiandrosteron im Urin von Psoriasis-kranken
in: Derm.Wschr. 150 503-508 (1964)
- 63 Malina L. et al.: Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in Erythrocytes of Psoriatics
in: Acta derm.-venereol. 46 237-239 (1966)
- 64 Marks P.A., J.Banks: Inhibition of mammalian glucose-6-phosphate-dehydrogenase by steroids
in: Proc.nat.Acad.Sci. 46 442-452 (1960)
- 65 Meffert H., E.Schnarrer, G.Gschwendt:
Das Verhalten von Cholesterin und Cholesterinester in der nichtbefallenen Psoriatikerhaut
in: Derm.Mschr. 157 717-728 (1971)
- 66 Melczer N., J.Bodzay :
Beiträge zur Ätiologie und Pathogenese der Psoriasis vulgaris
in: Hautarzt 9 351-355 (1958)

67 Montagnani A., A. Rossi:

Considerazioni su alcuni alberi genealogici di famiglie psoriasiche
in: G.ital.Derm. 11o 323-327 (1969)

68 Morsches B., H.Holzmann, G.W.Oertel et al.:

Steroide und Haut
VI. Ausscheidung von C₁₉-Steroiden
im Harn bei Psoriasis vulgaris
in: Arch.Derm.Forsch. 24o 204-211
(1971)

69 Morsches B., H.Holzmann, G.W.Oertel et al.:

Neuere Befunde zum Steroidstoffwechsel
bei der Psoriasis vulgaris
in: Arch.Derm.Forsch. 244 556-558
(1972)

70 Oertel G.W.:

Chemische Bestimmung von Steroiden
im menschlichen Plasma
Berlin, Göttingen, Heidelberg 1962

71 Oertel G.W.:

Über Steroid-Konjugate im Plasma
X. Biosynthese eines lipophilen Dehydroepiandrosteronkonjugates
in: Biochem.Z. 339 125-134 (1963)

72 Oertel G.W.:

Über Steroid-Konjugate im Plasma
XVII. Isolierung und Charakterisierung lipophiler Steroid-Konjugate aus Nebennierenrindengewebe, Plasma und Liquor
in Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 343
276-281 (1966)

- 73 Oertel G.W.: Dehydroepiandrosteron in biochemischer und klinischer Sicht
in: Arzneimittel-Forsch. (Drug Res.)
21 543-545 (1971)
- 74 Oertel G.W. et al.:Steroide und Haut
XI. Zum Stoffwechsel von $7\alpha^3\text{H}$ -DHEA-sulfat bei Psoriasis vulgaris
in: Steroidologia 2 175-182 (1972)
- 75 Oertel G.W. et al.:Steroide und Haut
V. Dehydroepiandrosteron im Plasma und Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Aktivität in Erythrocyten von Psoriatikern vor und nach Gabe von DHEA-sulfat
in: Z.klin.Chem. 1 28-30 (1971)
- 76 Oertel G.W., P.Knapstein, L.Treiber:
Über Steroid-Konjugate im Plasma
XIX. Direkter und indirekter Metabolismus von i.v.verabreichtem ^3H -und ^{35}S -markiertem Androstenolonsulfat
in: Hoppe Seylers Z.physiol.Chem.
345 221-235 (1966)
- 77 Oertel G.W., P.Menzel:
DHEA, Androsteron und Ätiocholanolon in Plasma und Harn nach Gabe von DHEA-sulfat
in: Arzneimittel Forsch.(Drug Res.)
20 417-418 (1970)

78 Oertel G.W., P.Menzel, D.Bauke :

Effects of dehydroepiandrosterone and
its conjugates upon the activity of
glucose-6-phosphate dehydrogenase
in: Clin.chim.Acta 27 197-201 (1970)

79 Oertel G.W., P.Menzel, D.Wenzel:

Über Steroid-Konjugate im Plasma
XXI. Zur Isolierung von Steroid-sul-
fatiden aus biologischem Material
in: J.Steroid Biochem. 1 17-23 (1969)

80 Oertel G.W., I.Rebelein:

Effects of dehydroepiandrosterone and
its conjugates upon the activity of
glucose-6-phosphate dehydrogenase
in human erythrocytes
in: Biochim.biophys.Acta 184 459-460
(1969)

81 Okita G.J., J.J.Kabara, S.Richardson, G.V.Leroy :

Essaying Compounds containing ^3H -and
 ^{14}C
in: Nucleonics 15 111-115 (1957)

82 Pfaendler U.:

L'importance de l'hérédité dans le
psoriasis, mise en evidence par l'étude
des souches et par la méthode des jumeaux
in: Ann.Derm.Syph. 78 445-451 (1951)

83 Raineri R., R.H.Levy :

On the specificity of steroid interaction with mammary glucose-6-phosphate dehydrogenase

in: Biochemistry 9 2233-2243 (1970)

84 Rassner, G.:

Aktivitätsmuster von Enzymen des energieliefernden Stoffwechsels in normaler menschlicher Epidermis und bei Psoriasis vulgaris

in: Arch.klin.exp.Derm. 226 111-120 (1966)

85 Rassner G.:

Fortschritte in der Behandlung der Psoriasis

in: Fortschr.prakt.Derm.Venerol. 6 131-141 (1970)

86 Rassner G., O.Braun-Falco:

Glycolyse und Pentosephosphatcyclus in der Epidermis bei Psoriasis vulgaris

in: Naturwissenschaften 52 592 (1965)

87 Reich P., R. Sönnichsen:

Zum Verhalten der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase in Serum und Erythrocyten von Psoriasis-Kranken

in: Arch.klin.exp.Derm. 228 307-315 (1967)

88 Rippa M., C.Vignali :

The level of enzymes of the oxidative
shunt and glycolysis in psoriatic
skin

in: J.invest.Derm. 45 78-80 (1965)

89 Roder H.:

Erythrocytenveränderungen bei Psoria-
sis vulgaris

in: Derm.Mschr. 157 645-647 (1971)

90 Salfeld K., H.Vogelsberg:

Das Verhalten einiger Serumenzyme
bei Psoriasis. Ihre Herkunft und
pathogenetische Bedeutung

in: Arch.klin.exp.Derm. 224 318-328
(1966)

91 Scarpa C.:

Contributi allo studio eziologico
della psoriasi

in: M. Monacelli (Hrsg.): Psoriasi,
Torino 1952, 5-50

92 Schnyder, U.W.:

Genetik der Psoriasis

in: Arch.klin.exp.Derm. 227 143-150
(1966)

93 Shelley W.B., R.P.Arthur :

Biochemical and Physiological Clues
to the Nature of Psoriasis

in: Arch.Derm. 78 14-29 (1958)

- 94 Schuster S.: Research into Psoriasis - The last decade
in: Brit.Med.J. 3 236-239 (1971)
- 95 Sönnichsen N.: Gegenwärtige Aufgaben und Probleme bei der Erforschung der Psoriasis vulgaris
in: Derm.Mschr. 156 458-469 (1970)
- 96 Sönnichsen N. et al.:
Gegenwärtige Kenntnisse in der Pathogenese der Psoriasis vulgaris als Grundlage einer wissenschaftlich begründeten Therapie
I.Teil: Zur Pathogenese der Psoriasis vulgaris
in: Dtsch.Gesundh.-Wes. 27 1245-1248 (1970)
- 97 Sonka J. et al.: Dehydroepiandrosterone in Gout
in: Steroids 4 843-847 (1964)
- 98 Sonka J. et al.: Defekt des Dehydroepiandrosterons.
Ein neues Syndrom?
in: Endokrinologie 47 152-161 (1965)
- 99 Sonka J., I.Gregorová :
DHEA - ein neuer Zutritt zur Pathogenese der Obesität
in: Endokrinologie 43 206-214 (1962)

100 Starnes W.R. et al.:

Quantitative Chromatographic Estimation of Urinary C₁₉-and C₂₁-Steroids
in: Analyt. Biochem. 6 82-99 (1963)

101 Tickner A.:

The biochemistry of psoriasis
in: Brit.J.Derm. 73 87-98 (1961)

102 Tiedemann G.:

Symptomatologie und Ätiologie der
Psoriasis arthropathica im Blickpunkt
der Vererbung und Umweltbeeinflussung
in: Z.menschl.Vererb.-u.Konstit.-Lehre
30 249-292 (1951)

103 Treiber L., G.W.Oertel:

Bestimmung von Ketosteroiden mittels
der 2,4-Dinitrophenolreaktion
in:

Dreizehntes Symposium der Deutschen
Gesellschaft für Endokrinologie in
Würzburg 2. - 4. März 1967

Berlin, Heidelberg, New York 1968
187-290

104 Treiber L., G.W.Oertel:

Estimation of Ketosteroids with 2,4-
Dinitrophenylhydrazine.

Determination of Dehydroepiandrosterone,

Androsterone and Etiocholanolone in
Urine

in: Clin.chim.Acta 17 81-86 (1967)

105 Treiber L., G.W.Oertel:

Zur Bestimmung von Ketosteroiden mit
2,4-Dinitrophenylhydrazin

I. Beschreibung der Methode

in: Z.klin.Chem. 5 83-86 (1967)

106 Treiber, L., W.Rindt, G.W.Oertel:

Zur Bestimmung von Ketosteroiden mit
2,4-Dinitrophenylhydrazin

II. Anwendung der Methode bei Plasma-
analysen

in: Z.klin.Chem. 5 102-106 (1967)

107 Vihko, R.:

Gas chromatographic-mass spectrometric studies on solvolizable steroids in human peripheral plasma

in: Acta endocr. (Kbh.) Suppl. 109
(1966)

108 Vogel F.:

Formale Genetik des Menschen. Bedingungen und Grenzen der Erbgangsanalyse. Multifaktorielle Vererbung
in: Lehrbuch der allgemeinen Human-genetik, 1. Aufl. Berlin.Göttingen
1961, 146-149

109 Vogel F., W. Dorn: Krankheiten der Haut und ihrer An-

hangsgebilde

in: P.E.Becker (Hrsg.): Humangenetik

IV. Stuttgart 1964 409-418

110 Vonkennel J., M.Zingsheim:

Psoriasis

in: J.Jadasson (Hrsg.) : Handbuch der
Haut- und Geschlechtskrankheiten (Er-
gänzungswerk) Bd. III/1

1. Aufl. Berlin, Heidelberg, Göttingen
1963 836-936

111 Wallace A.J., E.B.Helwig, L.E.Harman:

Oxidative enzyme activity in the skin
of patients with psoriasis

in: J.invest.Derm. 44 189-195 (1965)

112 Ward J.H., F.E.Stephens:

Inheritance of Psoriasis in a Utah
Kindred

in: Arch.Derm. 84 589-592 (1961)

113 Weber G.:

Erythemato-squamöse Dermatosen

in: H.G.Bode und G.W.Korting (Hrsg.):

Haut- und Geschlechtskrankheiten,

10. Aufl. Stuttgart 1970 79-98

- 114 Weber G.: Über das Vorkommen der G-6-PDH im Blutserum von Psoriasis vulgaris Kranken
in: Arch.klin.exp.Derm. 215 608-612
(1963)
- 115 Weber G.: Enzymatische Mechanismen bei Psoriasis vulgaris
in: Arch.klin.exp.Derm. 227 185-191
(1966)
- 116 Weber G., U.Ganzer:
Über das Verhalten der 6-Phosphogluconsäure-Dehydrogenase im Blutserum von Hautgesunden und Psoriasis vulgaris Kranken
in: Arch.klin.exp.Derm. 226 222-228
(1966)
- 117 Weber G., G.W.Korting:
Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase in Human Skin
in: J.invest.Derm. 42 167-169 (1964)
- 118 Willan R.: Die Hautkrankheiten und ihre Behandlung
Breslau 1799, 111-138
- 119 Wohlrab W., T.Grüneberg:
Histochemische Befunde an der klinisch gesunden Haut von Psoriatikern
in: Arch.klin.exp.Derm 225 259-268
(1966)

120 Ziboh V.A., M.A.Dreize, S.L.Hsia :

Inhibition of lipid sythesis and glucose-
6-phosphate dehydrogenase in rat skin
by dehydroeplandrosterone
in: J.lipid.Res. 11 346-354 (1970)

121 Zinkham W.H., R.E.Lenhard jr., B.Childs:

A deficiency of glucose-6-phosphate
dehydrogenase activity in erythrocytes
from patients with favism
in: Bull.Johns Hopk.Hosp. 102 169-175
(1958)

LEBENS LAUF

Ich bin am 23.5.1948 als Tochter des Drehermeisters Engelbert Graber und seiner Ehefrau Christina geb. Buß in Ludwigshafen geboren. Ich wuchs in Roxheim/Pfalz auf und besuchte dort von 1955 bis 1959 die Volksschule. Von 1959 bis 1965 besuchte ich die Staatliche Karolinenschule in Frankenthal. Da diese Schule nur bis zur Obersekundareife führte, trat ich 1965 in das Staatliche Gymnasium Frankenthal über, wo ich im Juni 1967 die Reifeprüfung im neu-sprachlichen Zweig ablegte.

Im Wintersemester 1967 begann ich mein Medizinstudium an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz, legte im September 1968 die naturwissenschaftliche, im März 1970 die ärztliche Vorprüfung ab und beendete mein Staatsexamen im Juni 1973.

Roswitha Graber

